

MicroPatent® Worldwide PatSearch: Record 1 of 1

[no drawing available]

Family Lookup

JP07258069

SUSTAINED RELEASE NASAL DROP

TAISHO PHARMACEUT CO LTD

Inventor(s): ;AIKAWA KATSUYOSHI ;UDA HARUMI ;TANAKA SHIGEO ;URUSHIZAKI FUMIO

Application No. 06045291 , Filed 19940316 , Published 19951009

Abstract:

PURPOSE: To obtain a sustained release nasal drop controlling release of an active ingredient in a nasal cavity, having raised retention in a nasal cavity of the active ingredient, comprising a vasoconstrictor and an antihistamine agent as active ingredients.

CONSTITUTION: This sustained release nasal drop contains a vasoconstrictor (e.g. tetrahydrozoline hydrochloride) and an antihistamine agent (e.g. chlorpheniramine maleate) as active ingredients. The sustained release nasal drop is further mixed with 1-50- wt.% of an oil component, 0.05-5wt.% of a surfactant, water, a pH adjustor and components useful for an ordinary nasal drop and pharmaceutically manufactured into an O/W emulsion having pH 6.5-8.5. The sustained release nasal drop has high effect on nasal diseases such as pollinosis or rhinitis and has sustained release.

Int'l Class: A61K009107 A61K009107 A61K031415 A61K03144

MicroPatent Reference Number: 002330359

COPYRIGHT: (C) 1995 JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-258069

(43)公開日 平成7年(1995)10月9日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/107	A B M U			
	S			
// A 6 1 K 31/415	A B T			
31/44	A E M			

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 5 頁)

(21)出願番号	特願平6-45291	(71)出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22)出願日	平成6年(1994)3月16日	(72)発明者	相川 勝義 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(72)発明者	宇田 晴美 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(72)発明者	田中 重男 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(74)代理人	弁理士 北川 富造

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 持効性点鼻剤

(57)【要約】

【目的】 鼻腔内での有効成分の滞留性を改善し、効果が持続する点鼻剤を提供する。

【構成】 血管収縮剤および抗ヒスタミン剤を有効成分として含有するpHが6.5～8.5のO/W型エマルジョン点鼻剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 血管収縮剤および抗ヒスタミン剤を有効成分として含有するpHが6.5～8.5のO/W型エマルジョン点鼻剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は血管収縮剤および抗ヒスタミン剤を有効成分として含有する点鼻剤に関し、更に詳しくは前記有効成分の鼻腔内への放出性を制御し、有効成分の鼻腔内滞留性を高めた持効性の点鼻剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】近年花粉症患者の増加により、血管収縮剤および抗ヒスタミン剤を配合した、効果の持続する点鼻剤の需要が急速に高まっている。点鼻剤は噴霧器などを使用して鼻腔内に投与する水溶性液剤である。しかしながら、従来の点鼻剤では、点鼻剤に配合する血管収縮剤および抗ヒスタミン剤が水溶性の薬物であるために鼻粘膜から吸収されるのが速く、効果が持続しなかった。本発明の目的はこのような状況の中で鼻腔内での有効成分の滞留性を改善し、効果が持続する点鼻剤を提供することにある。

【0003】

【課題を解決するための手段】鼻アレルギーの発生機序から考え、薬物を鼻粘膜表層に維持させることが重要である。局所用薬物は分子量が比較的小さいため鼻腔内投与後すみやかに吸収される。そこで本発明者らは製剤のpHを高めかつ製剤をO/W型エマルジョンとすることにより、鼻腔内にて薬物の放出を制御できることを見だし、本発明を完成した。

【0004】すなわち、本発明は、血管収縮剤および抗ヒスタミン剤を有効成分として含有するpHが6.5～8.5のO/W型エマルジョン点鼻剤である。本発明において、血管収縮剤としては塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸オキシメタゾリンなどを、抗ヒスタミン剤としてはマレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イソチベンジル、クロモグリク酸ナトリウムなどを挙げることができる。また、本発明においては他の有効成分を配合することができ、

例を挙げると、局所麻酔剤（塩酸ジブカイン、リドカイン、塩酸リドカイン、塩酸プロカインなど）、分泌抑制剤（ペラドンナ総アルカロイドなど）、酵素消炎剤（塩化リゾチームなど）、抗炎症剤（グリチルリチン酸など）などである。

【0005】また、本発明の点鼻剤はO/W型エマルジョンであり、このような構成とするためには、油成分（1～50、好ましくは20～40重量%）、界面活性剤（0.05～5.0、好ましくは0.1～3.0重量%）および水を用いる。前記油成分としては液状のも

の、固形のもの、半固形のものいづれでも水に不溶性ならば良く、例えばホホバ油、サザンカ油、アボガド油、大豆油、オリーブ油、サフラワー油、月見草油、トウモロコシ油、高級多価アルコール（例えばトリグリセリンなど）、脂肪酸、中鎖脂肪酸トリグリセリド、脂肪酸エステル、スクワレンなどを挙げることができる。このうち、界面活性剤、レシチンなどにより分散状態となり、かつpHが6.5～8.5の領域で薬物を油相に分配できる油成分（大豆油、中鎖脂肪酸トリグリセリドなど）が好ましい。

【0006】前記界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、両親媒性物質のいづれでもよいが、安全性の面から通常点鼻剤に用いられる非イオン界面活性剤または両親媒性物質が望ましい。例えばソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、N-アシルメチルタウリン塩、イミダゾリウムベタイン、リン脂質（天然リン脂質、合成リン脂質、天然リン脂質に水素添加したリン脂質など、例えばレシチン）を挙げることができる。これらのうち1種を単独で用いても2種以上混合して用いても構わない。

【0007】製剤のpHを6.5～8.5にするためにはpH調整剤を用いるが、pH調整剤としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸緩衝液、アルギニンなどを挙げることができる。なお、製剤のpHが6.5を下回ると、本発明の効果（持効性）が得られなくなり、また、8.5を上回ると、有効成分の安定性が悪くなる。このため、本発明ではpHを7.0～8.0にするより好ましい。

【0008】本発明の点鼻剤には有効成分、油成分、界面活性剤、pH調整剤の他に通常点鼻剤に用いられる物質、例えば殺菌剤（ヒビテン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム塩化デカリニウムなど）、副腎皮質ホルモン（酢酸ヒドロコルチゾンなど）、増粘剤（ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなど）、等張化剤（グリセリンなど）、安定化剤、清涼化剤（1-メントールなど）などを本発明の効果を損なわない範囲で配合することができる。

【0009】本発明の点鼻剤は例えば以下のようにして調製することができる。すなわち、油成分および界面活性剤を含む油相に、有効成分を添加した水相を加え激しく攪拌し、通常の乳化法に従って調製し、最終製剤のpHをpH調整剤を用いて6.5～8.5に調整する。その際ホモミキサー、マントンゴウリンや超音波乳化機などの強力なせん断力で調製することにより安定な乳白色のO/W型エマルジョンを得ることができる。

【0010】

【発明の効果】本発明により、花粉症、鼻炎などの鼻の疾患に対して効果が高く、持続性もよい点鼻剤を提供することが可能となった。

【0011】

【実施例】以下に実施例及び試験例を示し、本発明を更に詳細に説明する。

【0012】試験例（有効成分の鼻腔内滞留性試験）

【試料の調製】

試料1：マレイン酸クロルフェニラミン0.5重量%、塩酸テトラヒドロゾリン0.1重量%、リドカイン0.3重量%およびグリセリン1.5重量%を精製水に溶かし、パナセート810（中鎖脂肪酸トリグリセリドの商品名）20重量%に、HCO-60（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60の商品名）0.2重量%およびレシノールS-10（水素添加大豆レシチンの商品名）0.5重量%を溶解させたものを攪拌混合し、乳化させ、水酸化ナトリウムを適量用い、製剤のpH8とし全量100gとした。

試料2：有効成分にマレイン酸クロルフェニラミン0.5重量%、

*5重量%、塩酸テトラヒドロゾリン0.1重量%及びリドカイン0.3重量%、水酸化ナトリウムを適量用い、製剤のpH8とし精製水により全量100gとした。

【0013】【試験方法】ウイスター系雄性ラット（7～10週齢、体重200～250g）を1群3匹として用いた。ラットを麻酔後、頸部を切開し、気道及び食道を露出させた。ポリエチレンチューブを気道に挿入し、気道を確保した後、同径カニューレを食道から後鼻腔へ向かって挿入した（鼻腔カニューレ）。口腔と鼻腔を通じる鼻口蓋管を合成接着剤で試験液の漏れを防ぐために閉じた。各試料25μlを片鼻孔より投与し、一定時間後、鼻腔カニューレに連結させた定量ポンプで生理食塩水を後鼻腔から鼻腔へ向けて注入し鼻腔内を洗浄し、鼻孔から流出した洗浄液を捕集した。洗浄液中の各種有効成分を高速液体クロマトグラフィーにより定量し、残存率を求め、各種有効成分の滞留性を評価した。この結果を表1に示す。

【0014】

【表1】

有効成分	マレイン酸クロルフェニラミン		塩酸テトラヒドロゾリン		リドカイン	
試料	試料1	試料2	試料1	試料2	試料1	試料2
鼻腔内滞留性*	80	10	110	15	80	5

*有効成分10%残存率までの時間（分）

【0015】実施例1

成分	配合量（重量%）
マレイン酸クロルフェニラミン	0.5
塩酸テトラヒドロゾリン	0.1
リドカイン	0.3
塩化ベンゼトニウム	0.02
パナセート810	30
レシノールS-10	0.5
グリセリン	2
1-メントール	0.05
水酸化ナトリウム	適量（製剤pH8.5）
精製水	全100g

マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸テトラヒドロゾリン、リドカイン、グリセリンおよび塩化ベンゼトニウムを精製水に溶かし、パナセート810に、レシノールS-10 0.5%および1-メントールを溶解させたもの

のを攪拌混合し、乳化させ、水酸化ナトリウムを適量用い、製剤のpH8.5とし全量100gとすることにより点鼻剤を調製した。

【0016】実施例2

成分	配合量（重量%）
マレイン酸クロルフェニラミン	0.3
塩酸ナファゾリン	0.1
リドカイン	0.1
塩化ベンゼトニウム	0.02

(4)

6

5

バナセート810	10
HCO-60	0.2
レシノールS-10	0.3
グリセリン	1.5
1-メントール	0.03
ヒドロキシメチルセルロース	0.02
水酸化ナトリウム	適量(製剤pH7.5)
精製水	全100g

実施例1と実質的に同様にして点鼻剤を調製した。 * * 【0017】 実施例3

成分	配合量(重量%)
マレイン酸クロルフェニラミン	0.3
塩酸ナファゾリン	0.1
塩化ベンゼトニウム	0.02
大豆油	20
Tween80	0.2
レシノールS-10	0.3
グリセリン	1.0
水酸化ナトリウム	適量(製剤pH8.0)
精製水	全100g

実施例1と実質的に同様にして点鼻剤を調製した。 ※20※ 【0018】 実施例4

成分	配合量(重量%)
マレイン酸クロルフェニラミン	0.5
酢酸ヒドロコルチゾン	0.1
グリチルリチン酸二カリウム	0.5
塩化ベンゼトニウム	0.02
バナセート810	10
HCO-60	0.2
レシノールS-10	0.3
グリセリン	1.5
ヒドロキシメチルセルロース	0.02
水酸化ナトリウム	適量(製剤pH7.5)
精製水	全100g

実施例1と実質的に同様にして点鼻剤を調製した。 【0019】 実施例5

成分	配合量(重量%)
マレイン酸クロルフェニラミン	0.5
塩酸テトラヒドロゾリン	0.1
リドカイン	0.3
塩化ベンゼトニウム	0.02
バナセート810	30
プレソーム	0.5
グリセリン	1.5
リン酸緩衝剤	適量(製剤pH8)
精製水	全100g

実施例1と実質的に同様にして点鼻剤を調製した。

フロントページの続き

(72)発明者 漆崎 文男

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内